



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 35 415 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 B 5/145
A 61 B 5/05

330

DE 100 35 415 A 1

⑳ Aktenzeichen: 100 35 415.7
㉔ Anmeldetag: 20. 7. 2000
㉕ Offenlegungstag: 31. 1. 2002

㉑ **Anmelder:**
Precisa Technologies Ltd. AG, Zug, CH

㉒ **Vertreter:**
Mitscherlich & Partner, Patent- und Rechtsanwälte,
80331 München

㉓ **Erfinder:**
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤ **Nichtinvasive Bestimmung der Blutzuckerkonzentration**

DE 100 35 415 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von polaren Stoffen, insbesondere von Blutzucker, die im Blut gelöst sind.

[0002] Gemäß dem Stand der Technik ist es bekannt, die Blutzuckerkonzentration nach Entnahme einer vorbestimmten Blutmenge beispielsweise aus der Fingerspitze eines Patienten zu bestimmen. Grundsätzlich sind auch Techniken bekannt geworden, beispielsweise durch Kernspinnresonanz, unter Anlegen sehr starker permanenter Magnetfelder eine Blutzuckerkonzentration zu messen.

[0003] Ausgehend von diesem Stand der Technik stellt sich die vorliegende Erfindung die Aufgabe, ein vereinfachtes und auch für den Laien ausführbare Technik zur nichtinvasiven Bestimmung insbesondere der Konzentration von Blutzucker im Blut bereitzustellen.

[0004] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Die abhängigen Ansprüche bilden den zentralen Gedanken der vorliegenden Erfindung in besonders vorteilhafter Weise weiter.

[0005] Erfindungsgemäß ist also ein Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von polaren Stoffen, insbesondere von Zucker, im Blut vorgesehen. Dabei wird zuerst ein externes elektrisches Gleichfeld über das zu messende Blutvolumen (beispielsweise ein menschliches Ohr läppchen) angelegt, um die elektrischen Dipole, d. h. insbesondere polare Moleküle, im Blut auszurichten. Im thermischen Gleichgewicht sind diese elektrischen Dipole statistisch verteilt, so daß sich nach außen kein meßbares Feld ergibt. Durch die Ausrichtung (dielektrische Polarisierung der Moleküle) durch Anlegen des externen elektrischen Gleichfelds werden die Dipole in die gleiche Orientierung gebracht, so daß sich zusätzlich zu dem externen elektrischen Gleichfeld ein inneres elektrischer Gleichfeld ergibt, daß das externe elektrische Gleichfeld sozusagen verstärkt.

[0006] Nach einer ausreichenden Zeitdauer, die gewährleistet, daß die elektrischen Dipole im Blut sämtlich ausgerichtet sind, wird das externe elektrische Gleichfeld wieder abgeschaltet. Zum Zeitpunkt des Abschaltens besteht also nun ein inneres elektrisches Gleichfeld, das durch die Ausrichtung der elektrischen Dipole im Blut erzeugt wird. Dieses innere elektrische Gleichfeld wird auch Polarisationsfeld genannt. Nachdem nunmehr das elektrische externe Gleichfeld abgeschaltet ist, werden sich die elektrischen Dipole gemäß einem vorbestimmten Zeitverhalten wieder in das thermische Gleichgewicht bringen, was als thermische Relaxation bezeichnet wird. Damit einher geht ein Abbau des Polarisationsfelds, der gemessen werden kann. Gemäß der Erfindung wird das zeitliche Verhalten der Relaxation der elektrischen Dipole im Blut gemessen und als Grundlage zur Berechnung der Konzentration eines polaren Stoffes im Blut verwendet.

[0007] Die Berechnung der Konzentration des Stoffes wird insbesondere unter Berücksichtigung der (bekannten bzw. vorab im Zuge von Kalibrierungen ermittelten) Zeitkonstante seines (exponentiellen) Relaxationsverhaltens sowie der Zeitkonstante (n) wenigstens eines weiteren Stoffes im Blut ausgeführt. Dadurch, daß neben dem zeitlichen Relaxationsverhalten des gewünschten Stoffes (beispielsweise des Blutzuckers) das Relaxationsverhalten, d. h. der Amplitudenverlauf, wenigstens eines weiteren Stoffes gemessen wird, kann der Amplitudenverlauf des gewünschten Stoffes (Blutzuckers) in Bezug auf den Amplitudenverlauf wenigstens eines weiteren Stoffes gesetzt werden, wodurch sich in einfacher Weise die Konzentration des gewünschten Stoffes im Blut ermitteln läßt.

[0008] Das zeitliche Relaxationsverhalten kann beispielsweise mittels eines Stromes $I(t)$ gemessen werden, der einhergehend mit dem Abbau des Polarisationsfelds in einer externen Spule induziert wird. Grundlage dafür ist, daß durch die zeitliche (exponentielle) Änderung des elektrischen (inneren) Felds $E(t)$ ein zeitlich sich verändertes Magnetfeld $B(t)$ erzeugt wird, das wiederum einen sich zeitlich veränderten Strom $I(t)$ in der externen Spule induziert.

[0009] Nach Abschalten des externen Gleichfelds kann also die zeitliche Änderung des durch die elektrischen Dipole erzeugten (inneren) elektrischen Felds direkt oder indirekt gemessen werden.

[0010] Alternativ oder zusätzlich kann diese zeitliche Änderung des (internen) elektrischen Felds kapazitiv gemessen werden. Diese kapazitive Messung kann beispielsweise mit einem elektrischen Wechselfeld erfolgen, das eine Frequenz aufweist, die oberhalb der Relaxationsfrequenz (ω_{REL}) der elektrischen Dipole im Blut liegt. Die Frequenz des elektrischen Wechselfelds zur Auswertung ist also so bemessen, daß die elektrischen Dipole hinsichtlich ihres Schwingungsverhaltens diesem Wechselfeld nicht mehr folgend können.

[0011] Zur Berechnung der Konzentration des gewünschten Stoffes (Blutzuckers) aus dem insgesamt erhaltenen Meßsignal, das eine Überlagerung der Relaxationssignale sämtlicher im Blut enthaltener Dipole darstellt, können Kalibrierungsdaten verwendet werden. Diese Kalibrierungsdaten können beispielsweise dadurch gewonnen werden, daß vorab Blut mit unterschiedlichem Blutzuckergehalt gemessen wird. Insbesondere können die Kalibrierungsdaten personenbezogen sein, d. h. das Verfahren wird auf eine bestimmte Person dadurch "kalibriert", daß der Person bei verschiedenen Blutzuckergehalten (vor/nach dem Essen) Blut entnommen wird und die Blutzuckerkonzentrationswerte des entnommenen Bluts zur Kalibrierung der nichtinvasiven Messung verwendet werden.

[0012] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von dielektrischen Stoffen im Blut vorgeschlagen. Dabei wird ein elektrisches Feld über das zu messende Blutvolumen angelegt. Die Frequenz des elektrischen Felds wird dann verändert, wobei gleichzeitig die dielektrischen Eigenschaften des untersuchten Blutvolumens ausgewertet werden. Beispielsweise wird die Frequenz des elektrischen Wechselfelds von 0 ab erhöht. Bei sehr tiefen Frequenzen nimmt die Dielektrizitätskonstante des untersuchten Blutvolumens ihren Maximalwert ϵ_{max} an. Jedes Mal, wenn die Frequenz des elektrischen Wechselfelds in dem Bereich einer Relaxationsfrequenz ω_{REL} eines polaren Stoffes im Blut gelangt, nimmt die Dielektrizitätskonstante deutlich ab, da in diesem Bereich die Dipole des genannten Stoffes dem externen elektrischen Feld nicht mehr folgen können. Wenn beispielsweise die Relaxationsfrequenz des Blutzuckers im Blut bekannt ist, kann aus der Veränderung der Dielektrizitätskonstante $\Delta\epsilon$ im Bereich der Relaxationsfrequenz von Blutzucker auf die Konzentration des Blutzuckers im untersuchten Blutvolumen geschlossen werden.

[0013] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung sind Vorrichtungen zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von dielektrischen Stoffen im Blut vorgesehen.

[0014] Weitere Vorteile, Merkmale und Eigenschaften der vorliegenden Erfindung werden aus der nunmehr Beschreibung eines Ausführungsbeispiels und unter Bezugnahme auf die Figuren der begleitenden Zeichnungen näher ersichtlich.

[0015] Fig. 1 zeigt eine schematische Ansicht einer Vorrichtung zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration gemäß der vorliegenden Erfindung,

[0016] Fig. 2 zeigt schematisch das zeitliche Relaxations-

verhalten von ausgerichteten Dipolen nach Abschalten eines externen Felds, und

[0017] Fig. 3 zeigt die Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante von der Frequenz eines externen elektrischen Felds insbesondere für den Bereich der Relaxationsfrequenzen von polaren Stoffen.

[0018] Bezugnehmend auf Fig. 1 soll zuerst eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung von dielektrischen Stoffen, insbesondere von Blutzucker, in Flüssigkeiten erläutert werden. Mit dem Bezugszeichen 1 ist dabei schematisch ein zu untersuchendes Blutvolumen bezeichnet. Im tatsächlichen Anwendungsfall ist das Blutvolumen 1 allerdings kein konstantes, sondern vielmehr ein strömendes Volumen. Beispielsweise kann bei der Anwendung auf die Messung des Blutzuckers bei Menschen vorteilhafterweise das Ohrfläppchen des Patienten verwendet werden.

[0019] Mit dem Bezugszeichen 2 sind Vorrichtungen (Kondensatorplatten) bezeichnet, die zum Anlegen eines elektrischen Gleichfelds E über das zu messende Blutvolumen 1 dienen. Zum Erzeugen des elektrischen Gleichfelds E über das Blutvolumen 1 ist eine Gleichspannungsquelle 4 vorgesehen, die wahlweise mit den Kondensatorplatten 2 verbunden werden kann, wie symbolisch durch einen Schalter 11 dargestellt ist, um eine Gleichspannung U_{DC} an die Kondensatorplatten 2 anzulegen. Wenn nun das elektrische Gleichfeld E eine ausreichende Zeitdauer lang über das Blutvolumen 1 angelegt ist, werden sich sämtliche in dem Blutvolumen 1 gelöste polare (dielektrische) Moleküle wie Blutzucker, Wasser, etc. längs der Feldlinien des elektrischen Gleichfelds E ausrichten.

[0020] Mit dem Bezugszeichen 5 ist eine Wechselspannungsquelle mit einstellbarer Frequenz vorgesehen, die ebenfalls mit den Kondensatorplatten 2 wahlweise verbunden werden kann, wie symbolisch durch einen Schalter 12 dargestellt ist.

[0021] Angrenzend an das Blutvolumen ist weiterhin wenigstens eine Spule 3 vorgesehen, wobei der in der Spule 3 fließende Strom $I(t)$, insbesondere ein Induktionsstrom, erfaßt wird, wie symbolisch durch das Bezugszeichen 7 bezeichnet ist. Weiterhin ist eine Auswerteeinheit 6 vorgesehen, die die über die Kondensatorplatten 2 anliegende Spannung $U(t)$ sowie den in der Spule fließenden Strom $I(t)$ auswerten kann. Weiterhin wird der Auswerteeinheit 6 die Frequenz der von der Wechselspannungsquelle 5 erzeugten Wechselspannung U_{AC} zugeführt.

[0022] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird also zuerst über eine vorbestimmte Zeitdauer das elektrische Gleichfeld E über das Blutvolumen 1 angelegt. Die Zeitdauer ist dabei so gewählt, daß sichergestellt ist, daß sich angesichts der Viskosität des Bluts sämtliche polaren Moleküle im Blut und insbesondere Zuckermoleküle längs der Feldlinien des Gleichfelds ausgerichtet haben.

[0023] Der physikalische Hintergrund ist dabei wie folgt: Manche atomaren Teilchen besitzen in Folge ihres Aufbaus auch im feldfreien Raum schon ein elektrisches Dipolmoment (polare Moleküle, insbesondere Wasser, Alkohole, Zucker, Säuren, etc.). Da aber normalerweise die thermische Bewegung die Richtungen einer großen Anzahl solcher polaren Moleküle zufallsmäßig verteilt, besteht ohne externes angelegtes elektrisches Feld E keine dielektrische Polarisation. Das externe elektrische Feld E zwingt nun die polaren Moleküle in die Vorzugsrichtung entlang der elektrischen Feldlinien umso stärker, je stärker das Feld und je tiefer die Temperatur ist, da die Wärmebewegung die Einstellung der polaren Moleküle entlang der Feldlinien stört. Diese Ausrichtung der polaren Moleküle entlang der Feldlinien benötigt eine gewisse Zeit und zwar umso länger, je viskoser das umgebende Medium (Blut) ist. In hochfrequenten Wechsel-

feldern hinkt üblicherweise die Ausrichtung der polaren Moleküle dem Feld hinterher, was als dielektrische Relaxation bezeichnet wird.

[0024] Wenn nun folgend auf den ausgerichteten Zustand der insbesondere Zuckermoleküle im Blutvolumen 1 das elektrische Gleichfeld E abgeschaltet wird, besteht eine dielektrische Polarisation und somit ein inneres elektrisches Feld weiter. Dieses innere elektrische Feld kann beispielsweise mittels der Kondensatorplatten 2 gemessen werden. Dies erfolgt mittels der Auswerteeinheit 6, die unter anderem Spannungen an den Kondensatorplatten 2 mißt. Aufgrund der Einwirkung der thermischen Energie werden indessen aus diesem geordneten Zustand heraus die polaren Moleküle wieder in einem zeitlich exponentiellen abnehmenden Verlauf in den ungeordneten Zustand übergehen. Somit baut sich die Polarisation und auch die entsprechend an den Kondensatorplatten 2 anliegende Spannung ab, was durch die Auswerteeinheit 6 erfaßt werden kann. Die elektrische Feldstärke, die durch die Polarisation erzeugt wird, nimmt also exponentiell ab. Durch die zeitliche Änderung des elektrischen Felds wird wiederum ein zeitlich sich veränderndes magnetisches Feld erzeugt. Die dadurch entstehende zeitliche Änderung des Induktionsflusses durch die Spule 3 erzeugt dort einen Induktionsstrom, der ebenfalls durch die Auswerteeinheit 6 ausgewertet werden kann.

[0025] Somit besteht sowohl über die Kondensatorplatten 2 wie auch alternativ oder zusätzlich mittels der Spule 3 die Möglichkeit, den exponentiell verlaufenden Feldabbau (siehe Fig. 2) zu erfassen.

[0026] Die Amplitude der Feldstärke, die durch das dielektrische Polarisationsfeld nach dem Abschalten des externen elektrischen Gleichfelds E vorhanden ist, ist ein Maß für die Anzahl der polaren Moleküle im Meßvolumen des Bluts 1. Allerdings, wie schematisch in Fig. 2 dargestellt ist, liegen im Blut verschiedene polare Moleküle (Wasser, Säuren, Alkohol, Zucker) vor, was schematisch mit 8, 9, 10 bezeichnet ist. Die Polarisierungen dieser verschiedenen polaren Moleküle überlagern sich und letztendlich kann kapazitiv und/oder induktiv nur die Überlagerung dieser Polarisierungen und die dadurch einstellende Feldstärke einschließlich ihres zeitlichen Verlaufs gemessen werden. Dies ist in Fig. 2 schematisch durch Bezugszeichen 8 bezeichnet.

[0027] Um nunmehr aus der Gesamtkurve 8 in Fig. 2 den Anteil 9 beispielsweise von Zucker und somit beispielsweise ausgehend von der zum Zeitpunkt t_0 des Abschaltens des elektrischen Gleichfelds durch die Zuckermoleküle verursachten Polarisation zu bestimmen, werden in der Auswerteeinheit 6 die bekannten Zeitkonstanten der thermischen Relaxation gemäß Fig. 2 der verschiedenen polaren Moleküle im Blut berücksichtigt.

[0028] Wie in Fig. 2 ebenfalls gezeigt ist, kann das Anlegen des elektrischen Gleichfelds in gewissen Taktraten (Wiederholungszeit t_{rep}) wiederholt werden, um eine Vielzahl von exponentiellen thermischen Relaxationen gemäß der Kurve 8 zu erhalten und somit durch eine statistische Auswertung das Ergebnis zu verbessern.

[0029] Eine weitere Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf der thermischen Relaxation der Polarisation und somit die Dichte beispielsweise der polaren Zuckermoleküle zu bestimmen, besteht darin, daß nach dem Abschaltend des elektrischen Gleichfelds E ein hochfrequentes Wechselfeld angelegt ist, dessen Frequenz höher gewählt ist, als die sogenannte Relaxationsfrequenz ω_{REL} der polaren Moleküle in dem Blutvolumen 1. Mittels der angelegten hochfrequenten Wechselspannung U_{AC} kann die zeitliche Entwicklung der Kapazität des Kondensators 2 nachverfolgt werden, die bekanntlich von der Dielektrizitätskonstante und somit von der Polarisation des Blutvolumens 1 innerhalb des Kondensa-

tors 2 abhängt. Durch den im wesentlichen exponentiellen Abbau der Polarisierung ändert sich entsprechend die Dielektrizitätskonstante ϵ des Blutes und somit die Kapazität des Kondensators 2.

[0030] Fig. 3 zeigt eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Konzentration beispielsweise der polaren Zuckermoleküle im Blut. Dabei wird ausgenutzt, daß die Relaxationsfrequenzen ω_{REL} für verschiedene polare Moleküle im Blut unterschiedlich sind. Als Parameter für die Dichte der polaren Zuckermoleküle im Blut kann somit die Änderung der Dielektrizitätskonstanten $\Delta\epsilon$ des Blutvolumens 1 im Bereich $\Delta\omega$ um die bekannte Relaxationsfrequenz von Zucker ω_{REL} im Blut verwendet werden. Je größer dieser Sprung der Dielektrizitätskonstanten ist, desto größer ist die Konzentration an Zucker im Blut.

Patentansprüche

1. Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von Stoffen mit polarer Molekülstruktur, insbesondere von Blutzucker, im Blut, aufweisend die folgenden Schritte:
 - Anlegen (4) eines externen elektrischen Gleichfelds über das zu messende Blutvolumen (1) zur Ausrichtung von polaren Molekülen im Blut,
 - Abschalten des externen elektrischen Gleichfelds,
 - Auswertung (6) des zeitlichen Verhaltens der dielektrischen Polarisierung der polaren Moleküle nach dem Abschalten des externen elektrischen Gleichfelds, und
 - Berechnung (6) der Konzentration eines bestimmten Stoffes, insbesondere Zucker, im Blut aus dem Auswertungssignal.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnung (6) der Konzentration eines Stoffes unter Berücksichtigung der Zeitkonstante des exponentiellen Relaxationsverhaltens seiner dielektrischen Polarisierung sowie der Zeitkonstante (n) wenigstens eines weiteren Stoffes im Blut (1) erfolgt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Relaxationsverhalten der dielektrischen Polarisierung der polaren Moleküle mittels eines in einer Spule (3) induzierten Stroms (I) gemessen wird.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zeitliche Änderung der dielektrischen Polarisierung kapazitiv gemessen wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die kapazitive Messung mittels eines elektrischen Wechselfelds (5) bei einer Frequenz ausgeführt wird, die oberhalb der Relaxationsfrequenz (ω_{REL}) der polaren Moleküle liegt, um die zeitliche Entwicklung zu messen.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Berechnung der Konzentration des gewünschten Stoffes, insbesondere des Blutzuckers aus dem insgesamt erhaltenen Meßsignal Kalibrierungsdaten verwendet werden, die das zeitliche Verhalten der Relaxation der dielektrischen Polarisierung für verschiedene Konzentrationen des gewünschten Stoffes, insbesondere des Blutzuckers, wiedergeben.
7. Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von Stoffen mit polarer Molekülstruktur, insbesondere von Blutzucker, im Blut, aufweisend die folgenden Schritte:

- Anlegen eines externen elektrischen Felds über das zu messende Blutvolumen (1),
- Verändern der Frequenz des externen elektrischen Felds unter gleichzeitiger Messung der dielektrischen Eigenschaften (E) des Blutvolumens (1), und
- Bestimmung der Konzentration des gewünschten Stoffes im Blut auf Grundlage der Veränderung der dielektrischen Eigenschaften des Blutvolumens (1) im Bereich der Relaxationsfrequenz (ω_{REL}) des gewünschten Stoffes.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Blutvolumen im Bereich des Ohrfläppchen eines Menschen verwendet wird.

9. Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von Stoffen mit polarer Molekülstruktur, insbesondere von Blutzucker, im Blut, aufweisend: eine Einrichtung (4) zum wahlweisen (4) Anlegen eines externen elektrischen Gleichfelds über das zu messende Blutvolumen (1), eine Einrichtung (2, 3) zur Messung des zeitlichen Verhaltens der statistischen Verteilung der Orientierung der polaren Moleküle im Blutvolumen (1), die durch Anlegen des externen elektrischen Gleichfelds ausgerichtet wurden, und eine Auswerteeinheit (6) zur Berechnung der Konzentration des gewünschten Stoffes im Blut auf Grundlage des erhaltenen Meßsignals.
10. Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von Stoffen mit polarer Molekülstruktur, insbesondere von Zucker, im Blut, aufweisend: eine Einrichtung zum Anlegen eines elektrischen Felds über das zu messende Blutvolumen (1), eine Einrichtung zur Veränderung der Frequenz des externen elektrischen Felds, und eine Einrichtung zur Messung der dielektrischen Eigenschaften des Blutvolumens (1) während der Veränderung der Frequenz des externen elektrischen Felds.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

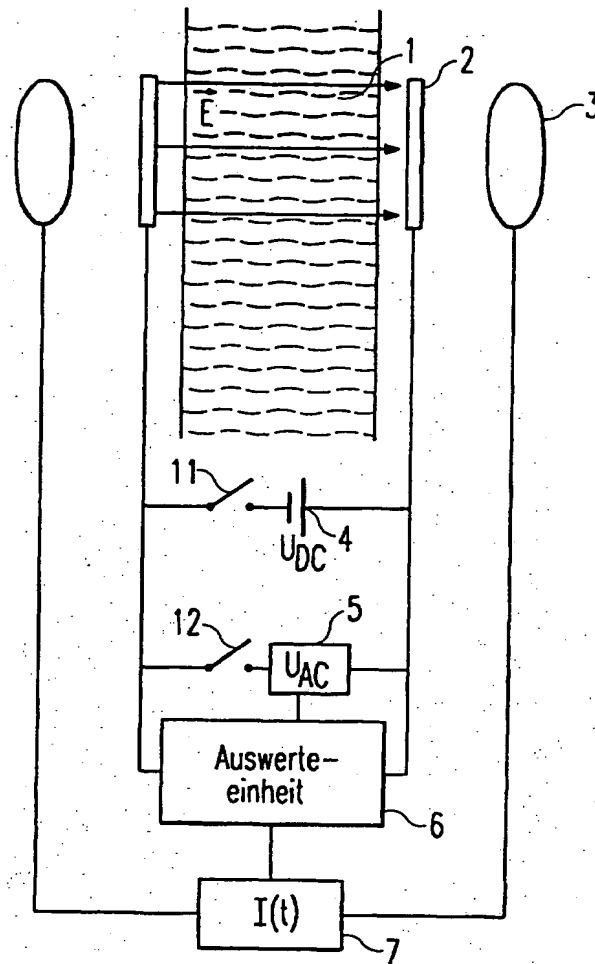


Fig. 1

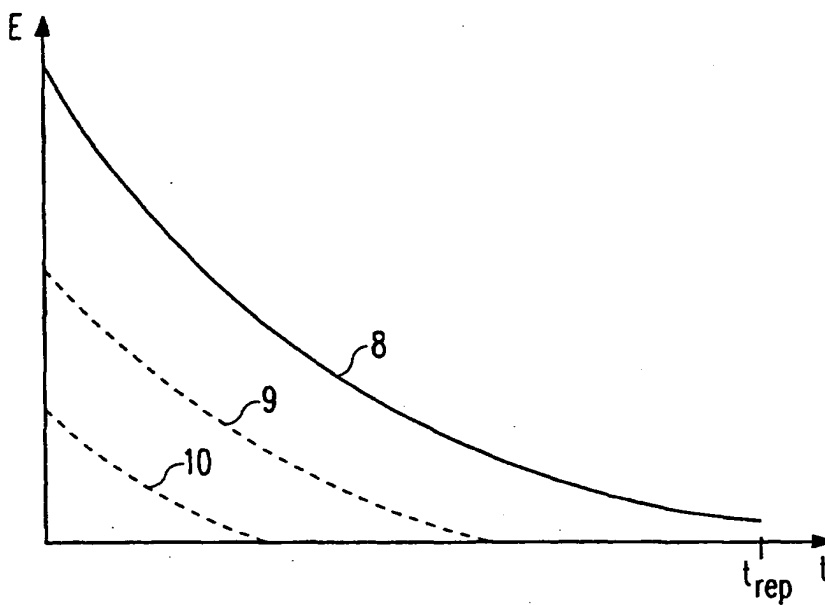


Fig. 2

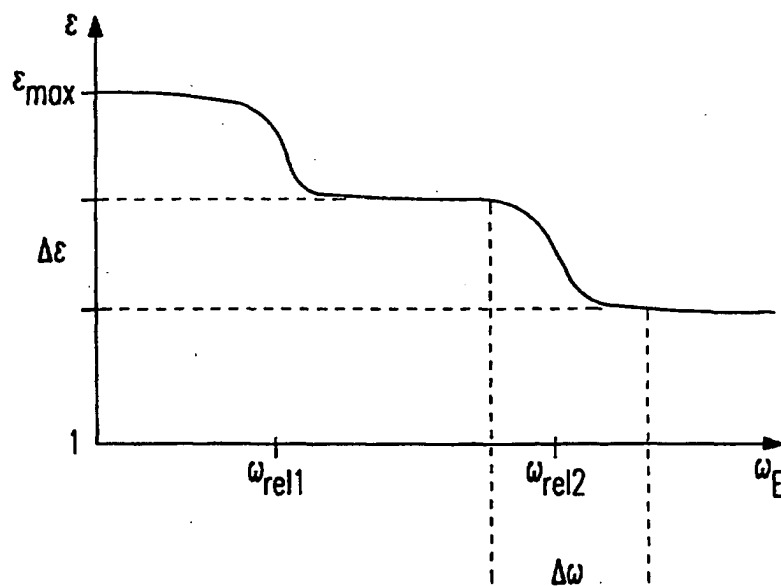


Fig. 3